

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 618**

51 Int. Cl.:
A61K 51/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **00932420 .3**
- 96 Fecha de presentación: **12.05.2000**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1191947**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.04.2002**

54 Título: **Métodos para tratar malformaciones arteriovenosas (AVM) utilizando composiciones radioactivas**

30 Prioridad:
13.05.1999 US 311803

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2012

73 Titular/es:
**Tyco Healthcare Group, LP
15 Hampshire Street
Mansfield, MA 02048, US**

72 Inventor/es:
WALLACE, George

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 380 618 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para tratar malformaciones arteriovenosas (AVM) utilizando composiciones radioactivas.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

10 Esta invención se refiere al uso de una composición como se define en las reivindicaciones 1-12, para la fabricación de un medicamento para tratar una malformación arteriovenosa en un mamífero. Además se describen métodos para tratar malformaciones arteriovenosas (AVM, por sus siglas en inglés) mediante el uso de composiciones radioactivas. Específicamente, estos métodos implican el suministro *in vivo* de composiciones radioactivas que se suministran como un fluido a uno o más sitios vasculares en la AVM. La solidificación posterior de esta composición en la AVM da como resultado embolización vascular para extirpar al menos parcialmente la AVM así como
15 suministrar una cantidad controlada de radiación para extirpar además la AVM e inhibir el crecimiento de nuevo de la AVM.

20 En una realización, las composiciones radioactivas fluidicas empleadas en esta invención comprenden un polímero biocompatible, un disolvente biocompatible y un agente radioactivo que proporciona una dosis de radiación suficiente para extirpar al menos parcialmente la AVM. Además se describe el aspecto en el que las composiciones radioactivas fluidicas comprenden un prepolímero biocompatible, un agente radioactivo y opcionalmente un disolvente biocompatible que proporciona una dosis de radiación suficiente para extirpar al menos parcialmente la AVM e inhibir el crecimiento de nuevo de la AVM.

25 Referencias

Las siguientes publicaciones, patentes y solicitudes de patente se citan en esta memoria descriptiva como números superíndices:

30 1 Dunn, et al., Patente de EE.UU. N° 4.938.763 para "*Biodegradable In-Situ Forming Implants and Methods of Producing Same*", expedida el 3 de julio de 1.990.

2 Kinugasa, et al., "Direct Thrombois of Aneurysms with Celulosa Acetate Polymer", J. Neurosurg., 77: 501-507 (1.992).

35 3 "CANCER, Principles & Practice of Oncology", 4ª Ed., Volumen 1, "Cancer Treatment", págs. 545-548 (1.993).

4 Greff, et al., Patente de EE.UU. N° 5.667.767, para "Novel Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels", expedida el 16 de septiembre de 1.997.

5 Greff, et al., Patente de EE.UU. N° 5.580.568 para "Cellulose Diacetate Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels", expedida el 3 de diciembre de 1.996.

45 6 Kinugasa, et al., "Early Treatment of Subarachnoid Hemorrhage After Preventing Rerupture of an Aneurysm", J. Neurosurg., 83: 34-41 (1.995).

7 Kinugasa, et al., "Prophylactic Thrombosis to Prevent New Bleeding and to Delay Aneurysm Surgery", Neurosurg., 36: 661 (1.995).

8 Taki, et al., "Selection and Combination of Various Endovascular Techniques in the Treatment of Giant Aneurysms", J. Neurosurg., 77: 37-24 (1.992).

55 9 Evans, et al., Solicitud de Patente de EE.UU. N° de Serie 08/802.252 para "Novel Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels", presentada el 19 de febrero de 1.997.

10 Castaneda-Zuniga, et al., Interventional Radiology, in Vascular Embolotherapy, Parte 1, 1: 9-32, Editorial Williams & Wilkins (1.992).

60 11 Rabinowitz, et al., Patente de EE.UU. N° 3.527.224 para "Method of Surgically Bonding Tissue Together", expedida el 8 de septiembre de 1.970.

12 Hawkins, et al., Patente de EE.UU. N° 3.591.676 para "Surgical Adhesive Compositions", expedida el 6 de julio de 1.971.

65

13 Ondra, et al., J. Neurosurg., 73: 387-391 (1.990).

14 Ogilvy, publicación de *Internet*, <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/v-s-93-4.1>, "Combined Modality Treatment in the Management of Brain Arteriovenous Malformations (AVMs)"

15 Greff, et al., Solicitud de Patente de EE.UU. Nº de Serie 08/962.819, *Radioactive Embolizing Compositions*, presentada el 3 de noviembre de 1.997. La patente de EE.UU. 5 894 022 describe una composición embólica, que comprende una matriz insoluble hidrófila con una estructura de tipo malla microscópica. Al crear la matriz se mezcla una base oleosa líquida con una disolución acuosa de una base de matriz. La base de matriz comprende un polímero orgánico tal como una proteína tipo albúmina o su equivalente disuelta en una disolución acuosa que puede contener solutos adicionales.

Estado de la Técnica

Una malformación arteriovenosa (AVM) es un trastorno congénito caracterizado por un complejo, red enredada de arterias y venas. Una AVM puede tener lugar en el cerebro, bulbo raquídeo o médula espinal de un mamífero o puede ser en un sitio periférico tal como en las áreas pélvicas, extremidades, pulmones, etc. y está causada por el desarrollo anormal de vasos sanguíneos. Los síntomas más comunes de AVM incluyen hemorragia (sangrado) y, para las AVM del cerebro, bulbo raquídeo o médula espinal, ataques, dolores de cabeza y problemas neurológicos tales como parálisis o pérdida de habla, memoria o visión. Los síntomas de las AVM con frecuencia se deben a "robo" circulatorio o insuficiencias causadas por la AVM.

Las AVM, en particular las situadas en el cerebro o la columna de mamíferos (seres humanos), son difíciles o peligrosas de tratar. Las AVM cerebrales, por ejemplo, lo más comúnmente son descubiertas en adultos jóvenes humanos de 20-40 años. Estas lesiones son detectadas normalmente en pacientes como resultado de un ataque o hemorragia. Las hemorragias de las AVM a una velocidad de 4% al año.¹³ Aproximadamente la mitad de estas hemorragias soportarán una morbilidad y mortalidad significativas y, de acuerdo con esto, el riesgo de duración de la vida de la hemorragia puede ser sustancial.

El tratamiento de las AVM ha empleado una propuesta de equipo que utiliza terapia de modalidad combinada. Tres modalidades de tratamiento hasta este momento empleadas incluyen introducción endovascular de colas de tejido que ocluyen partes o toda la AVM, técnicas microquirúrgicas para retirar la AVM o radiocirugía (radiación enfocada) para extirpar la AVM. Las terapias de modalidad combinada incluyen una primera reducción de la AVM por introducción endovascular de colas de tejido seguida por radiocirugía estereotáctica en el caso de que se use un haz enfocado de radiación sobre una base de tratamiento de una sola sesión a una dosis de desde aproximadamente 10 a 30 Gy con una dosis promedio de aproximadamente 20 Gy. Esta radiación causa cambios en las paredes de los vasos sanguíneos y durante el transcurso de 2-3 años se erradica el resto de la AVM. Esta técnica es la más eficaz en lesiones menores (diámetros menores que 2,5 cm). Se han indicado velocidades de erradicación de hasta 85% por dos años después de tratamiento. El riesgo de lesión a tejido normal circundante (por ejemplo, tejido cerebral) es significativo y depende de la dosis y el enfoque de la radiación utilizada que se mantiene en niveles mínimos para evitar daño colateral a tejido sano.

A pesar de los beneficios de una propuesta de equipo de modalidades combinadas para el tratamiento de las AVM, dicho enfoque de equipo requiere al menos dos procedimientos médicos separados sobre el paciente. De acuerdo con esto, serían beneficiosos en particular procedimientos más simples para efectuar el tratamiento de las AVM.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al uso de una composición como se define en las reivindicaciones 1-17, para la fabricación de un medicamento para tratar una malformación arteriovenosa en un mamífero. Estas composiciones se suministran a uno o más sitios vasculares de la AVM en un mamífero como una composición fluida que solidifica in vivo para formar una masa radioactiva coherente, sólida. La masa solidificada emboliza el sitio vascular extirpando o erradicando de ese modo al menos parte de la AVM y la radioactividad relacionada con la composición da como resultado más extirpación o erradicación de la AVM e inhibe el crecimiento de nuevo de la AVM. Esta propuesta combinada reduce el número de etapas requerido para efectuar el tratamiento de la AVM proporcionando de ese modo un tratamiento en una sola etapa para tratar las AVM al tiempo que se inhibe el crecimiento de nuevo de la AVM.

De acuerdo con esto, se describe además un método para tratar una malformación arteriovenosa en un mamífero, método que comprende:

- (a) seleccionar una composición fluida que comprende un polímero biocompatible, un disolvente biocompatible y un radioisótopo insoluble en agua e

(b) inyectar una cantidad suficiente de dicha composición a uno o más sitios vasculares llevando a o dentro de la AVM en condiciones en las que se forma una masa sólida extirpándose de ese modo al menos parte de la AVM

5 en la que se emplea el radioisótopo en una cantidad eficaz para extirpar además la AVM e inhibir el crecimiento de nuevo de la AVM.

La composición de fluido radioactivo empleada en esta invención comprende:

10 (a) un polímero biocompatible;
(b) un disolvente biocompatible y
(c) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 35 por ciento en peso de un radioisótopo insoluble en agua con un contenido radioactivo de desde aproximadamente 3,7 kBq (0,1 microcuries) a aproximadamente 1.295 kBq (35 microcuries).

15 El polímero biocompatible empleado en estas composiciones y métodos es un polímero no biodegradable. Se describe además un método para tratar una malformación arteriovenosa (AVM) en un mamífero, método que comprende:

20 (a) seleccionar una composición fluidica que comprenda un polímero biocompatible, un disolvente biocompatible que solubilice dicho polímero y un radioisótopo insoluble en agua, en la que dicho disolvente biocompatible comprenda un líquido material orgánico al menos a temperatura corporal del mamífero siempre que cuando dicho disolvente comprenda agua la cantidad de agua empleada en dicho disolvente sea suficientemente pequeña para que el polímero disuelto precipite en contacto con sangre e

25 (b) inyectar una cantidad suficiente de dicha composición a uno o más sitios vasculares de dicho mamífero, que conduce a o está dentro de la AVM en condiciones en las que se forme una masa sólida, masa sólida que extirpe al menos parte de la AVM, en la que dicha masa sólida comprenda el polímero insoluble en agua y el radioisótopo y en la que además se emplea el radioisótopo en una cantidad eficaz para extirpar además la AVM e inhibir el crecimiento de nuevo de la AVM.

30 En otro aspecto, el polímero biocompatible puede ser reemplazado con un prepolímero biocompatible y, cuando se utiliza así, la presencia del disolvente biocompatible llega a ser opcional. Este aspecto se refiere a un método para tratar una malformación arteriovenosa en un mamífero, método que comprende:

35 (a) seleccionar una composición fluidica que comprende un prepolímero biocompatible, un radioisótopo insoluble en agua y opcionalmente un disolvente biocompatible e

(b) inyectar una cantidad suficiente de dicha composición en uno o más sitios vasculares, conduciendo a o dentro de la AVM en condiciones en las que se forma una masa sólida, extirpando de ese modo al menos parte de la AVM, en la que se emplea el radioisótopo en una cantidad eficaz para extirpar además la AVM e inhibir el crecimiento de nuevo de AVM.

40 Preferiblemente, la composición de fluido radiactiva empleada en este aspecto comprende:

45 (a) un prepolímero biocompatible;
(b) un disolvente biocompatible opcional y
(c) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 35 por ciento en peso de un radioisótopo insoluble en agua con un contenido radioactivo de desde aproximadamente 3,7 kBq (0,1 microcurie) a aproximadamente 1.295 kBq (35 microcurie).

50 En una realización preferida de la invención, la cantidad y el contenido radioactivo del radioisótopo es suficiente para proporcionar una dosis de radiación ionizante acumulativa en el sitio de implantación en un individuo mamífero de desde aproximadamente 3 a aproximadamente 30 Gray (Gy), cuando se mide a una distancia aproximadamente 2 milímetros lejos de la pared del vaso adyacente al sitio vascular que conduce a o dentro de la AVM en la que se forma la masa sólida.

55 Se entiende, por supuesto, que tanto la actividad del elemento radioactivo como la dosis de radiación suministrada a la AVM varía mucho debido a los requerimientos de las diferentes AVM, el volumen de tejido tratado, etc. La evaluación de tales factores para determinar la actividad apropiada del isótopo radioactivo y la dosis de radiación suministrada está dentro de la destreza de la técnica.

60 En una realización más preferida de la invención, el disolvente biocompatible es dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, lactato de etilo o acetona.

65 En una realización, el radioisótopo actúa como agente de contraste para permitir la visualización de la composición durante el suministro (por ejemplo, suministro por catéter). Alternativamente, se emplea un agente de contraste no radioactivo junto con el radioisótopo para asegurar la visualización.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al uso de una composición como se define en las reivindicaciones 1-12, para la fabricación de un medicamento para tratar una malformación arteriovenosa en un mamífero. Se describen además métodos para tratar malformaciones arteriovenosas (AVM) en mamíferos por el uso de composiciones radioactivas, métodos que implican el suministro *in vivo* de composiciones radioactivas que se suministran como fluido a uno o más sitios vasculares, conduciendo a o dentro de la AVM. La solidificación posterior de esta composición en el sistema vascular da como resultado una embolización vascular que ocluye el vaso sanguíneo y retira la AVM de la circulación sistémica. A su vez, tal embolización extirpa al menos parte de la AVM y suministra una cantidad controlada de radiación para extirpar además la AVM e inhibir el crecimiento de nuevo.

Sin embargo, previamente a discutir esta invención con más detalle, se definirán primero los siguientes términos:

El término "polímero biocompatible" se refiere a polímeros que, en las cantidades empleadas, no son tóxicos y son sustancialmente no inmunogénicos cuando se utilizan de manera interna en el paciente y que son sustancialmente insolubles en el fluido corporal del mamífero. El polímero biocompatible no es biodegradable.

Se describen polímeros biodegradables en la técnica.^{1,3} Por ejemplo, Dunn, et al.¹ describen los siguientes ejemplos de polímeros biodegradables: polímeros de cadena lineal tales como: polilactidas, poliglicolidas, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxitiratos, polihidroxicelulosas, poli(oxalatos de alquileo), poli(succinatos de alquileo), poli(ácido málico), poli(aminoácidos), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polihidroxicelulosa, quitina, quitosán y copolímeros, terpolímeros y combinaciones de los mismos. Otros polímeros biodegradables incluyen, por ejemplo, fibrina, gelatina, colágeno, etc.

Polímeros biocompatibles, no biodegradables, adecuados, incluyen, como ejemplo, acetatos de celulosa^{2,6-7} (incluyendo diacetato de celulosa⁵), copolímeros^{4,8} de etileno y alcohol vinílico, hidrogeles (por ejemplo, acrílicos), poliacrilonitrilo, poli(acetato de vinilo), acetato-butirato de celulosa, nitrocelulosa, copolímeros de uretano/carbonato, copolímeros de estireno/ácido maleico y mezclas en los mismos.

Preferiblemente, el polímero biocompatible empleado no causa una reacción inflamatoria adversa cuando se emplea *in vivo*. El polímero biocompatible particular empleado se selecciona referido a la viscosidad de la disolución polimérica resultante, la solubilidad del polímero biocompatible en el disolvente biocompatible y similar. Por ejemplo, el polímero biocompatible seleccionado debería ser soluble en las cantidades empleadas en el disolvente biocompatible seleccionado y la composición resultante debería tener una viscosidad adecuada para suministro *in vivo*, por ejemplo, por inyección. Tales factores están dentro de la destreza de la técnica.

Los polímeros biocompatibles preferidos incluyen diacetato de celulosa y copolímero de etileno y alcohol vinílico. Los polímeros de diacetato de celulosa están comercialmente disponibles o se pueden preparar por procedimientos reconocidos en la técnica. En una realización preferida, el peso molecular medio numérico, cuando se determina por cromatografía de permeación en gel, de la composición de diacetato de celulosa es de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 100.000, más preferiblemente de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 75.000 e incluso más preferiblemente de aproximadamente 58.000 a 64.000. El peso molecular medio ponderal de la composición de diacetato de celulosa, cuando se determina por cromatografía de permeación en gel, es preferiblemente de aproximadamente 50.000 a 200.000 y más preferiblemente de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 180.000. Como es evidente para un experto en la materia, siendo iguales todos los demás factores, los polímeros de diacetato de celulosa con un peso molecular inferior impartirán una viscosidad menor a la composición cuando se compara con polímeros de peso molecular superior. De acuerdo con esto, el ajuste de la viscosidad de la composición se puede conseguir fácilmente ajustando simplemente el peso molecular de la composición de polímero.

Los copolímeros de etileno y alcohol vinílico comprenden restos de monómeros tanto de etileno como de alcohol vinílico. Cantidades pequeñas (por ejemplo, menores que 5 por ciento en moles) de monómeros adicionales se pueden incluir en la estructura polimérica o injertarse en la misma siempre que tales monómeros adicionales no modifiquen las propiedades de la composición. Dichos monómeros adicionales incluyen, como ejemplo sólo, anhídrido maleico, estireno, propileno, ácido acrílico, acetato de vinilo y similar.

Los copolímeros de etileno y alcohol vinílico están o comercialmente disponibles o se pueden preparar por procedimientos reconocidos en la técnica. Para facilidad de inyección, la composición de copolímero de etileno y alcohol vinílico se selecciona preferiblemente de manera que una disolución de 5 por ciento en peso del copolímero de etileno y alcohol vinílico, 20 por ciento en peso de un agente de contraste de tántalo en DMSO tenga una viscosidad igual a o menor que 0,06 Pa.s (60 centipoise) a 20°C. Como es evidente para un experto en la materia, siendo todos los demás factores iguales, los copolímeros con un peso molecular inferior impartirán una viscosidad menor a la composición, cuando se compara con copolímeros de peso molecular superior. De acuerdo con esto, el

ajuste de la viscosidad de la composición cuando es necesario para suministro por catéter se puede conseguir fácilmente simplemente ajustando el peso molecular de la composición de copolímero.

5 Como es evidente también, la relación de etileno a alcohol vinílico en el copolímero afecta a la hidrofobicidad/hidrofilidad total de la composición que, a su vez, afecta a la solubilidad/insolubilidad en agua relativa de la composición así como la velocidad de precipitación del copolímero en un entorno acuoso (por ejemplo, sangre o tejido). En una realización preferida en particular, los copolímeros empleados en la presente memoria comprenden un porcentaje en moles de etileno de desde aproximadamente 25 a aproximadamente 60 y un porcentaje en moles de alcohol vinílico de desde aproximadamente 40 a aproximadamente 75. Incluso más preferiblemente, los
10 copolímeros empleados en la presente memoria comprenden un porcentaje en moles de etileno de desde aproximadamente 38 a aproximadamente 48 y un porcentaje en moles de alcohol vinílico de desde aproximadamente 52 a aproximadamente 62. Estas composiciones proporcionan velocidades de precipitación requisito adecuadas para uso en los métodos descritos en el mismo.

15 El término "agente de contraste" se refiere a un material radiopaco biocompatible capaz de ser controlado durante la inyección a un individuo mamífero, por ejemplo, por radiografía. El agente de contraste puede ser o soluble en agua o insoluble en agua y preferiblemente no contiene radioactividad por encima de las cantidades naturales o endógenas que se encuentran de manera natural en los elementos empleados (es decir, son "no radioactivos").

20 Ejemplos de agentes de contraste solubles en agua incluyen: metrizamida, iopamidol, iotalamato sódico, iodomida sódica y meglumina. Ejemplos de agentes de contraste insolubles en agua incluyen: tántalo, óxido de tántalo y sulfato de bario, cada uno de los cuales está comercialmente disponible en la forma apropiada para uso *in vivo* incluyendo un tamaño de partícula preferido de aproximadamente 10 µm o menor. Otros agentes de contraste insolubles en agua incluyen polvos de oro, tungsteno y platino.

25 Preferiblemente, el agente de contraste es insoluble en agua (es decir, presenta una solubilidad en agua menor que 0,01 mg/ml a 20°C).

30 El término "disolvente biocompatible" se refiere a un líquido material orgánico al menos a temperatura corporal del mamífero en que el polímero biocompatible es soluble y, en las cantidades utilizadas, es sustancialmente no tóxico. Disolventes biocompatibles adecuados incluyen, como ejemplo, dimetilsulfóxido, análogos/homólogos de dimetilsulfóxido, etanol, acetona, lactato de etilo y similar. También se pueden emplear mezclas acuosas con el disolvente biocompatible siempre que la cantidad de agua empleada sea suficientemente pequeña para que el
35 polímero disuelto precipite en contacto con la sangre. Preferiblemente, el disolvente biocompatible es dimetilsulfóxido.

El término "encapsulación" como se utiliza en relación con el agente de contraste que se está encapsulando en el precipitado polimérico, no significa que se deduzca un atrapado físico del agente de contraste dentro del precipitado de la misma forma que una cápsula encapsula un medicamento. Más bien, este término se utiliza para querer decir
40 que se forma un precipitado coherente integral que no se separa en componentes individuales.

El término "prepolímero biocompatible" se refiere a materiales que se polimerizan *in situ* para formar un polímero y que, en las cantidades empleadas, no son tóxicos y son sustancialmente no inmunogénicos cuando se utilizan de manera interna en el paciente y que son sustancialmente insolubles en la sangre. Los prepolímeros biocompatibles
45 adecuados incluyen, como ejemplo, uretanos, cianoacrilatos^{10, 11, 12}, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcacrilato (C₁-C₆) (por ejemplo, metacrilato de hidroxietilo), prepolímeros de silicona y similares. El prepolímero puede ser o un monómero o un oligómero¹² reactivo. Preferiblemente, el prepolímero biocompatible no causa una reacción inflamatoria adversa cuando se emplea *in vivo*.

50 El término "radioisótopo" se refiere a radioisótopos insolubles en agua que se encuentran de manera natural o no natural empleados convencionalmente en medicina nuclear incluyendo, como ejemplo sólo, ⁹⁰iridio, ¹⁹²iridio, ¹⁹⁸oro, ¹²⁵yodo, ¹³⁷cesio, ⁶⁰cobalto, ⁵⁵cobalto, ⁵⁶cobalto, ⁵⁷cobalto, ⁵²magnesio, ⁵⁵hierro, ³²fósforo y ⁹⁰estroncio. Otros radionúclidos que se producen en la actualidad para uso en medicina nuclear incluyen, por ejemplo, ⁸¹rubidio, ²⁰⁶bismuto, ⁶⁷galio, ⁷⁷bromo, ¹²⁹cesio, ⁷³selenio, ⁷²selenio, ⁷²arsénico, ¹⁰³paladio, ²⁰³plomo, ¹¹¹indio, ⁵²hierro, ¹⁶⁷tulio,
55 ⁵⁷níquel, ⁶²cinc, ⁶¹cobre, ²⁰¹talio y ¹²³yodo. Cada uno de estos isótopos se puede fabricar por técnicas estándar conocidas en la técnica. Adicionalmente, los radioisótopos que son solubles en agua o que pueden reaccionar en agua se utilizan típicamente como sales solubles en agua incluyendo, por ejemplo, sales orgánicas de los mismos tales como sales de acetato, sales de propionato, etc. Se entiende que el término "radioisótopo" incluye el isótopo elemental así como sales inorgánicas y orgánicas, complejos y/o compuestos de los mismos.

60 En una realización, los radioisótopos con un número atómico suficientemente alto para que sean radiopacos se pueden utilizar para servir tanto como fuente de radiación como como un agente de contraste insoluble en agua para detección bajo fluoroscopia.

65 En otra realización, se emplea un agente de contraste no radiactivo separado junto con el radioisótopo.

El término "dosis absorbida" o "dosis de radiación" se refiere a la dosis de radiación empleada típicamente por el oncólogo relacionado con el tratamiento de las AVM. La dosis de radiación se define en términos de energía depositada por unidad de masa, dado en las siguientes unidades: 1 Gray (Gy) = 1 Julio por kilogramo. En el pasado, la unidad estándar de radioterapia era 1 rad y 1 Gy = 100 rads.

Composiciones

Las Composiciones poliméricas empleadas en esta invención se preparan primero preferiblemente sin agentes radioactivos por métodos convencionales, según lo cual se añade cada uno de los componentes y se mezcla la composición resultante hasta que la composición completa es sustancialmente homogénea. Se describen ejemplos de composiciones radioactivas por Greff, et al.¹⁵

Por ejemplo, se pueden preparar composiciones poliméricas añadiendo suficientes cantidades del polímero biocompatible al disolvente biocompatible para conseguir la concentración eficaz para la composición polimérica. Preferiblemente, la composición polimérica comprenderá de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 8,0 por ciento en peso de la composición polimérica biocompatible basada en el peso total de la composición polimérica y más preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 5,2 por ciento en peso. Si es necesario, se puede utilizar calentamiento suave y agitación para efectuar la disolución del polímero biocompatible en el disolvente biocompatible, por ejemplo, 12 horas a 50°C.

En el caso de que se emplee un agente de contraste no radioactivo separado, se añaden entonces suficientes cantidades de este agente de contraste al disolvente biocompatible para conseguir la concentración eficaz para la composición completa. Preferiblemente, la composición comprenderá de aproximadamente 7 a aproximadamente 40 por ciento en peso de agente de contraste total (agente de contraste no radioactivo más cualquier radioisótopo radiopaco) y más preferiblemente de aproximadamente 14 a aproximadamente 30 por ciento en peso e incluso más preferiblemente aproximadamente 22 por ciento en peso.

El disolvente biocompatible comprende preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 por ciento en peso de la composición basada en el peso total de la composición y más preferiblemente aproximadamente 50 a aproximadamente 90 por ciento en peso.

Cuando se emplea un agente de contraste no radioactivo, soluble en agua, el agente es soluble típicamente en la disolución que comprende el disolvente acuoso y se efectúa agitación para hacer la composición homogénea.

Cuando se emplea un agente de contraste no radioactivo, insoluble en agua, el agente es insoluble en el disolvente biocompatible y se emplea agitación para efectuar la homogeneidad de la suspensión resultante. Para favorecer la formación de la suspensión, el tamaño de partícula del agente de contraste no radioactivo insoluble en agua se mantiene preferiblemente a aproximadamente 10 µm o menos y más preferiblemente a de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 µm (por ejemplo, un tamaño medio de aproximadamente 2 µm).

En una realización, se prepara un agente de contraste no radioactivo con un tamaño de partícula menor que 10 µm, por ejemplo, por fraccionamiento. En dicha realización, se añade un agente de contraste insoluble en agua, no radioactivo, tal como tántalo, con un tamaño de partícula menor que aproximadamente 20 µm, a un líquido orgánico tal como etanol (absoluto) preferiblemente en un entorno limpio. La agitación de la suspensión resultante seguida por sedimentación durante aproximadamente 40 segundos permite que las partículas grandes se sedimenten más rápido. La eliminación de la porción superior del líquido orgánico seguida por la separación del líquido de las partículas da como resultado una reducción del tamaño de partícula que se confirma bajo un microscopio óptico. El procedimiento se repite opcionalmente hasta que se consigue un tamaño de partícula medio deseado.

El orden particular de adición de componentes al disolvente biocompatible no es crítico y la agitación de la suspensión resultante se realiza como sea necesario para conseguir homogeneidad de la composición. Preferiblemente, la mezcla/agitación de la composición se realiza en una atmósfera anhidra a presión atmosférica. La composición resultante se puede esterilizar por calor y almacenar después preferiblemente en botes o viales sellados hasta que se requiera.

Cada uno de los polímeros referidos en la presente memoria está comercialmente disponible o se puede preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polímeros se preparan típicamente por técnicas convencionales tales como polimerización por radicales, térmica, UV e irradiación o inducida por haz de electrones, empleando cuando sea necesario, un catalizador de polimerización o iniciador de polimerización para proporcionar la composición polimérica. La manera específica de polimerización no es crítica y las técnicas de polimerización empleadas no forman parte de esta invención.

Para mantener la solubilidad en el disolvente biocompatible, los polímeros descritos en la presente memoria no están reticulados.

5 Las composiciones de prepolímero se puede preparar añadiendo suficientes cantidades de cualquier agente de contraste no radioactivo empleado en el líquido (por ejemplo, prepolímero líquido) para conseguir la concentración eficaz para la composición de prepolímero completa. Preferiblemente, el agente de contraste total (agente de contraste no radioactivo más cualquier radioisótopo radiopaco) comprenderá de aproximadamente 7 a aproximadamente 40 por ciento en peso de la composición de prepolímero basada en el peso total de la composición y más preferiblemente de aproximadamente 14 a aproximadamente 30 por ciento en peso e incluso más preferiblemente aproximadamente 22 por ciento en peso.

10 Cuando se utiliza un agente de contraste no radioactivo que no es soluble en la composición de prepolímero biocompatible, se emplea agitación para efectuar homogeneidad de la suspensión resultante. Para favorecer la formación de la suspensión, el tamaño de partícula del agente de contraste no radioactivo, insoluble, se mantiene preferiblemente a aproximadamente 10 µm o menor y más preferiblemente a de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 µm (por ejemplo, un tamaño medio de aproximadamente 2 µm).

15 Cuando el prepolímero es líquido (como en el caso de cianoacrilatos o silicona), el uso de un disolvente biocompatible no es estrictamente necesario pero se puede preferir para proporcionar una viscosidad apropiada, para un tiempo de curado apropiado, etc. en la composición. Preferiblemente, cuando se emplea, el disolvente biocompatible comprenderá de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 por ciento en peso de la composición de prepolímero biocompatible basada en el peso total de la composición de prepolímero y más preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 por ciento en peso. Cuando se emplea un disolvente biocompatible, la composición de prepolímero comprende típicamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento en peso del prepolímero basado en el peso total de la composición.

20 Disolventes adecuados incluyen aceite de soja yodado o aceite de semilla de amapola para cianoacrilatos y agua para hidroxiacrílicos tales como metacrilato de hidroxietilo. En dichos casos, el aceite actúa tanto como portador para el prepolímero, un agente de contraste y un modificador del tiempo de polimerización. Otros disolventes incluyen hexametildisiloxano que se emplea preferiblemente junto con silicona.

25 En particular, el prepolímero es un cianoacrilato que se emplea preferiblemente en una relación 1:1 con un aceite yodado. Cuando se emplea así, el adhesivo de cianoacrilato se selecciona para que tenga una viscosidad de desde aproximadamente 5 kPa.s (5) a aproximadamente 40 kPa.s (40 centipoise) a 20°C.

30 El radioisótopo se añade preferiblemente a la composición de otro modo completa inmediatamente antes de la administración de la composición al paciente para reducir la exposición a la radiación del médico. En una realización preferida, el radioisótopo es ¹⁹²iridio, ¹⁹⁸oro, ¹²⁵yodo, ¹³⁷cesio o ⁶⁰cobalto. El radioisótopo y su actividad se seleccionan preferiblemente en relación al tamaño y la posición de la AVM en el paciente. Este material también se puede utilizar como parte de o el agente de contraste completo para ayudar en la colocación de la composición, normalmente por fluoroscopia, para causar la extirpación o erradicación de al menos una porción de la AVM.

35 Las dosis de tratamiento de radiación empleadas en un paciente particular dependen, por supuesto, del criterio del médico relacionado y el profesional de medicina nuclear dependiendo de factores tales como el tipo y la importancia de la AVM en el paciente, la edad, el peso y el estado general del paciente, la toxicidad y/o los efectos secundarios debidos al tratamiento con radiación y similares. Dichos factores son conocidos para el experto.

40 En cualquier caso, en esta realización, se emplean niveles suficientes de radiación para efectuar la erradicación de al menos parte de la AVM e inhibir el crecimiento de nuevo de la AVM.

45 A la vista de lo anterior, las composiciones descritas en la presente memoria comprenden preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 35 por ciento en peso de un radioisótopo insoluble en agua con un contenido radioactivo de desde aproximadamente 3,7 kBq (0,1 microcurie) a aproximadamente 1.295 kBq (35 microcurie). En otra realización preferida, la cantidad y el contenido radioactivo del radioisótopo es suficiente para proporcionar una dosis de radiación ionizante acumulativa en el sitio de implantación en un individuo mamífero de desde aproximadamente 3 a 30 Gray (Gy).

50 La masa sólida formada por los métodos de esta invención se pone permanentemente en el paciente.

Métodos

55 Las composiciones descritas anteriormente se pueden emplear en el tratamiento de las AVM en mamíferos. El protocolo de tratamiento incluye evaluar el volumen de AVM, determinar la actividad de radiación total necesaria para tratar la AVM y determinar el sitio o los sitios vasculares para suministrar las composiciones. Cada una de estas etapas es conocida en la técnica.

60 Cuando se introduce la composición polimérica *in vivo*, el disolvente biocompatible se difunde rápidamente en el fluido corporal y un precipitado no migratorio, sólido o formas de masa sólida que precipitan es el polímero insoluble

en agua y radioisótopo encapsulado en el mismo así como cualquier agente de contraste insoluble en agua, no radioactivo. Sin estar limitados por ninguna teoría, se cree que inicialmente, se forma un gel blando a precipitado sólido esponjoso en contacto con el fluido corporal.

5 Cuando se introduce una composición de prepolímero *in vivo*, el prepolímero se polimeriza rápidamente *in situ* (preferiblemente en menos de 15 minutos y más preferiblemente en menos de 5 minutos) y se forma una masa no migratoria, sólida, masa que es el polímero insoluble en agua y radioisótopo encapsulado en el mismo así como cualquier agente de contraste, insoluble en agua, no radioactivo.

10 En cualquier caso, se forma una masa radioactiva no migratoria, sólida, en la AVM que emboliza al menos una porción de la AVM. Además, la radiación empleada en la composición da como resultado más extirpación de la AVM e inhibe la angiogénesis de nuevo crecimiento vascular.

Utilidad

15 Las composiciones descritas en la presente memoria son útiles para extirpar las AVM. Se suministra la composición a un sitio vascular conduciendo a o dentro de una AVM por técnicas de catéter endovascular conocidas y se emplea en una cantidad suficiente para embolizar el sitio vascular extirpando de ese modo al menos una porción de la AVM. Además, el nivel de radiación empleado en la composición suministrada es suficiente para extirpar además al menos
20 una porción de la AVM e inhibir el crecimiento de nuevo de la AVM. El suministro *in situ* de una dosis baja de radiación por esta invención permite la liberación prolongada de la radiación a áreas específicas del sitio dentro del cuerpo proporcionando de ese modo un efecto prolongado con mínimo daño colateral. Además, la relativamente baja dosis de radiación empleada permite una manipulación más fácil de la composición con mínima o ninguna protección, debido a la baja exposición a la radiación por el médico relacionado. De acuerdo con esto, estas
25 composiciones encuentran uso en los seres humanos y otros individuos mamíferos que requieren tratamiento de las AVM.

Los siguientes ejemplos se exponen para ilustrar la invención reivindicada y no se deben interpretar como una limitación de la misma.

30 EJEMPLOS

A menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas son en grados Celsius. También, en estos ejemplos y en cualquier otra parte, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados:

35	cc.	= centímetro cúbico
	DMSO	= dimetilsulfóxido
	EVOH	= copolímero de etileno y alcohol vinílico
	g	= gramo
40	Gy	= gray (unidades para dosis de radiación; 1 Gy = 1 J por kg = 100 rads)
	kg	= kilogramo
	mg	= miligramo
	ml	= mililitro
45	ppm	= partes por millón
	μCi	= microCurie
	μm	= micrómetro

Ejemplo 1

50 El propósito de este ejemplo es demostrar la preparación de composiciones poliméricas útiles en esta invención. Estas composiciones se prepararon utilizando isótopos "fríos" para ilustrar la compatibilidad de las composiciones y conveniencia para suministro *in vivo*. Se entiende que se podían preparar de manera similar composiciones "calientes".

55 Específicamente, se preparó una composición polimérica de EVOH como sigue:

Composición

60 0,396 g de EVOH (48 por ciento en moles de etileno);
1,485 g de tántalo micronizado y
4,95 ml de DMSO.

65 Después de disolución del polímero a 50°C, se añadieron después 3 cc. de esta composición a 0,03 g de polvo de iridio (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, USA, Catálogo N°. 20968-6, 99,9% de pureza, tamizado a

< 25 µm) para proporcionar una suspensión que comprende 0,4% en peso de iridio ("frío" o no radioactivo). Después se agitó la composición resultante durante 4 minutos para dispersar los materiales insolubles. Inmediatamente, se retiraron 0,8 cc. de la suspensión mediante una jeringa de 1 cc. por una aguja de calibre 21. Después se inyectaron tres alícuotas de 0,1 cc. en un exceso de disolución salina normal mantenida a aproximadamente 37°C para generar el precipitado. Después se agitó la disolución salina durante aproximadamente 10 minutos después de lo cual se examinó en el precipitado la consistencia interna/externa. En cada caso, se formó un precipitado coherente, sólido, en la disolución salina.

El procedimiento explicado anteriormente se repitió dos veces. En el primer caso, se cambió la cantidad de polvo de tántalo a 14 por ciento en peso y la cantidad de polvo de iridio se aumentó a 6 por ciento en peso. En el segundo caso, se retiró el polvo de tántalo de la composición y la cantidad de iridio se ajustó a 20 por ciento en peso. En cada caso, la cantidad total de tántalo/iridio fue aproximadamente 20 por ciento en peso.

Ambas composiciones, en la inyección a disolución salina, proporcionaron un precipitado coherente sólido.

Ejemplo 2: ejemplo de referencia

El propósito de este ejemplo es demostrar la preparación de una composición de prepolímero. Esta composición se preparó utilizando isótopos "fríos" para ilustrar la compatibilidad de la composición y la conveniencia para suministro *in vivo*. Se debe entender que se podían preparar de manera similar composiciones "calientes".

Específicamente, se preparó una composición de prepolímero de cianoacrilato por adición de 500 mg de polvo de iridio no radioactivo (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, USA, Catálogo N° 20968-6, 99,9% de pureza, tamizado a < 25 µm) a 2 g de cianoacrilato de n-butilo que contienen 100 ppm de SO₂ como estabilizante para proporcionar una composición que comprende 20% en peso de iridio. Los ingredientes se mezclaron bien, proporcionando una suspensión negra/gris. El iridio depositado en varios segundos después de mezcla, así constante, requirió agitación suave. Con respecto a esto, se podía utilizar una composición de cianoacrilato de mayor viscosidad (por ejemplo, utilizando un oligómero de cianoacrilato) para prolongar el tiempo de suspensión del iridio o alternativamente se puede utilizar un tamaño de partícula menor del iridio.

La mezcla quedó líquida sin signos de polimerización prematura cuando se evaluó una hora después de mezcla y de nuevo después de 12 días, poniéndose en evidencia de ese modo que el iridio era compatible en esta composición.

Aproximadamente se tomaron 0,2 cc. de esta composición en una jeringa de 1 cc. por una aguja de calibre 21 y se inyectaron en aproximadamente 150 cc. de una disolución acuosa de NaHCO₃ 0,1 N para simular un entorno de tejido y se curó el prepolímero. En la inyección, se formaron tres pequeñas gotas negras/grises que cayeron inmediatamente al fondo del envase. Llevó aproximadamente 15 minutos para el cianoacrilato curar completamente y estar libre de adhesión.

Se repitió el procedimiento explicado anteriormente con el cianoacrilato de n-butilo sólo (es decir, sin el iridio) y el cianoacrilato curado en aproximadamente el mismo tiempo, que puso en evidencia que el iridio era compatible con el cianoacrilato.

En el procedimiento descrito anteriormente, el tiempo de curado para prepolímero de cianoacrilato se puede reducir simplemente reduciendo la concentración de inhibidor ácido empleado en la composición. De acuerdo con esto, utilizando menos inhibidor puede, en algunos casos, dar como resultado tiempos de curado menores que 15 minutos.

Ejemplo 3

El propósito de este ejemplo es ilustrar cómo suministrar la composición del Ejemplo 1 ó 2 a una AVM de un mamífero. Este ejemplo emplea un cerdo y utiliza el sistema vascular rete mirabile reconocido en el cerebro como el modelo de AVM.

Específicamente, se selecciona un cerdo macho (25 kg) para uso en este ejemplo. Ahora, 1,0 ml de una composición de iridio al 0,4% descrita en el Ejemplo 1 anterior (excepto que el iridio presenta un contenido radioactivo de 15 µCi) y se añade inmediatamente previamente a llenar la jeringa y la inyección) se agita para asegurar la homogeneidad y después se carga en una jeringa de 1 cc. Un catéter compatible tal como un catéter EasyRider™ (disponible de Micro Therapeutics, Inc., Irvine, California, USA) se coloca en un sitio vascular 5 mm proximal a la rete mirabile con la ayuda de fluoroscopia para asegurar la colocación adecuada. La colocación de este catéter se consigue por acceso femoral después transversal por las arterias carótida a la faríngea. Aproximadamente se inyectan después 0,2 ml de esta composición en el sistema vascular. Con la introducción en el sitio del sistema vascular, se forma un precipitado coherente, sólido, que comprende el polímero, el agente de contraste y el iridio que solidifica en el vaso sanguíneo, extirpándose de ese modo al menos una porción del vaso

sanguíneo. Esto se confirma con inyección de agente de contraste para visualizar la ausencia de flujo sanguíneo por la rete.

5 Durante más de 30 días, la cantidad de radiación suministrada de manera interna a la AVM del cerdo es aproximadamente 15 Gy.

De la descripción anterior, tendrán lugar diversas modificaciones y cambios en la composición y el método para los expertos en la materia. Todas esas modificaciones que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, se desea que estén incluidas en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición fluidica que comprende un polímero biocompatible, no biodegradable, no reticulado y un disolvente biocompatible, en el que dicho polímero biocompatible, no biodegradable, no reticulado, se selecciona del grupo que consiste en: acetatos de celulosa, copolímeros de etileno y alcohol vinílico, poliacrilonitrilo, poli(acetato de vinilo), acetato-butirato de celulosa, nitrocelulosa, copolímeros de uretano/carbonato, copolímeros de estireno/ácido maleico y mezclas de los mismos y un radioisótopo insoluble en agua para la fabricación de un medicamento para tratar una malformación arteriovenosa en un mamífero.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho polímero biocompatible, no biodegradable, no reticulado, es un copolímero de etileno y alcohol vinílico.
3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho disolvente biocompatible se selecciona del grupo que consiste en: dimetilsulfóxido, etanol, lactato de etilo y acetona.
4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho disolvente biocompatible es dimetilsulfóxido.
5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho radioisótopo se selecciona del grupo que consiste en: ⁹⁰itrio, ¹⁹²iridio, ¹⁹⁸oro, ¹²⁵yodo, ¹³⁷cesio, ⁶⁰cobalto, ⁵⁵cobalto, ⁵⁶cobalto, ⁵⁷cobalto, ⁵⁷magnesio, ⁵⁵hierro, ³²fósforo, ⁹⁰estroncio, ⁸¹rubidio, ²⁰⁶bismuto, ⁶⁷galio, ⁷⁷bromo, ¹²⁹cesio, ⁷³selenio, ⁷²selenio, ⁷²arsénico, ¹⁰³paladio, ¹⁰³plomo, ¹¹¹indio, ⁵²hierro, ¹⁶⁷tulio, ⁵⁷níquel, ⁶²cinc, ⁶¹cobre, ²⁰¹talio, ¹²³yodo y sales de los mismos.
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha composición fluidica comprende además un agente de contraste no radioactivo.
7. Uso según la reivindicación 6, en el que dicho agente de contraste no radioactivo es soluble en agua.
8. Uso según la reivindicación 7, en el que dicho agente de contraste, no radioactivo, soluble en agua, se selecciona del grupo que consiste en: metrizamida, iopamidol, iotalamato de sodio, iodomida sódica y meglumina.
9. Uso según la reivindicación 6, en el que dicho agente de contraste no radioactivo es insoluble en agua.
10. Uso según la reivindicación 9, en el que dicho agente de contraste insoluble en agua es: tántalo, óxido de tántalo, sulfato de bario, tungsteno, oro y platino.
11. Uso según la reivindicación 9 ó 10, en el que dicha composición fluidica comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 35 por ciento en peso de un radioisótopo insoluble en agua con un contenido radioactivo de desde aproximadamente 3,7 kBq (0,1 microcurie) a aproximadamente 1.295 kBq (35 microcurie).
12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho medicamento es útil para embolizar un sitio vascular que conduce a o dentro de la malformación arteriovenosa (AVM) y que causa la extirpación de al menos parte de la malformación arteriovenosa (AVM), siendo inyectable dicha composición en dicho sitio vascular bajo una condición en que se forma un precipitado que emboliza el sitio vascular y en el que además se emplea el radioisótopo en una cantidad suficiente para extirpar además la malformación arteriovenosa (AVM) e inhibir el crecimiento de nuevo de malformación arteriovenosa (AVM).